

**Der Einfluß gastrinaktiver Peptide auf die
Magensekretion nach portaler Injektion,
dargestellt am Hundemagen**

Hans-Jürgen Füßl

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0086

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr.med. Fritz Holle

Der Einfluß gastrinaktiver Peptide auf die
Magensekretion nach portaler Injektion,
dargestellt am Hundemagen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans-Jürgen Füll
aus
Regensburg

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Fritz Holle
Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 11.3.1975



Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung
2. Lokalisation von Gastrin
3. Biologische Aktivität von Gastrin
4. Katabolismus von Gastrin

II. Eigene Untersuchungen

1. Material und Methode
2. Ergebnisse
 - 2.1. Alternierende Infusion von Histamin
 - 2.2. Alternierende Infusion von gastrinaktiven Oligopeptiden
 - 2.2.1. Verhalten der Magensekretion am vagal denervierten Nebemagen
 - 2.2.2. Verhalten der Magensekretion am vagal innervierten Nebemagen
 - 2.3. Alternierende Infusion von 15-Leucin-Humangastrin I
 - 2.3.1. Verhalten der Magensekretion am vagal denervierten Nebemagen
 - 2.3.2. Verhalten der Magensekretion am vagal innervierten Nebemagen
 - 2.4. Aszendierende Infusion von 15-Leucin-Humangastrin I
 - 2.4.1. Verhalten der Magensekretion am vagal denervierten Nebemagen
 - 2.4.2. Verhalten der Magensekretion am vagal innervierten Nebemagen

III. Diskussion

IV. Zusammenfassung

V. Literaturverzeichnis

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung

Die ersten Untersuchungen auf dem Gebiet der Gastrinforschung unternahm EDKINS anfangs des 20. Jahrhunderts (9).

Er hat aus verschiedenen Teilen des Intestinaltrakts und des Magens Extrakte gewonnen und diese in Tierversuchen auf ihre Wirksamkeit bezüglich der Magensaftsekretion getestet. Die Extrakte aus den pylorusnahen Teilen des Schweinemagens riefen die stärkste Sekretion hervor. Die offensichtlich im Antrumextrakt vorhandene unbekannte Substanz nannte EDKINS "Gastrin". Daß dieses sogenannte Gastrin hormonaler Natur ist, konnte erst KOMAROW 1938 beweisen (23). Die dann folgenden Bemühungen zahlreicher Arbeitsgruppen um die Reindarstellung und Strukturanalyse des Magen hormons waren 1964 durch die Arbeiten von GREGORY und TRACY von Erfolg gekrönt (13,15,16, 17,44). Man erkannte, daß es sich in Struktur und Wirkung um zwei nahezu identische Heptadekapeptidmoleküle handelt, Gastrin I und II. Der Abschluß in den Bemühungen ein chemisch reines Gastrin zu finden, gelang KENNER und Mitarb. mit der synthetischen Herstellung und später auch anderen Autoren (7,8). Ebenso wurde von anderen Arbeitsgruppen Gastrin weiterer Tierspezies isoliert und analysiert (37).

Inzwischen wurden die gastrinproduzierenden Zellen im Antrum und oberen Dünndarm radioimmunologisch durch McGUIGAN nachgewiesen (28,30,31,43).

Nachdem über den Katabolismus des Magen hormones trotz intensiver Forschungen erst wenige gesicherte Vorstellungen existieren (37), und die Leber im Stoffwechselgeschehen eine zentrale Stellung einnimmt, interessierte bei den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen das Verhalten der Magen-sekretion nach portaler Injektion verschiedener gastrinaktiver Oligopeptide und des Heptadekapeptides, Gastrin.

Die notwendigen Versuchsmengen von synthetisiertem gastrin-aktivem Tetrapeptid, Pentapeptid, Heptapeptid und dem Heptadekapeptid, 15-Leucin-Humangastrin I, wurden uns freundlicherweise vom Max-Planck-Institut für Eiweiss und Lederforschung (Leitung Prof. Dr. E. Wunsch) zur Verfügung gestellt.

2. Lokalisation von Gastrin

Der Hauptbildungsort von Gastrin ist die Antrumschleimhaut des Magens. Geringe Mengen finden sich im proximalen Abschnitt des Duodenums und im Jejunum. Nicht sicher ist das Vorkommen von Gastrin im Pankreas, obwohl beim Hund geringe Mengen gefunden werden (37). Es könnte ein Hinweis dafür sein, daß auch beim Menschen im Pankreas Gastrinzellen vorhanden sind, die beim Zollinger-Ellison-Syndrom pathogenetische Bedeutung bekommen.

Die Freisetzung von Gastrin kommt durch das Zusammenwirken nervöser und endokriner Faktoren zustande. Hauptsächlich scheinen cholinerge Erregungen die Gastrinfreisetzung auszulösen. Im Wesentlichen handelt es sich dabei um den lokal-chemischen Reiz der Nahrung auf die Antrummukosa. Dieser Reiz ist pH-abhängig, sodaß als zentrale Steuerung der Gastrinliberation der pH-Wert im Antrum angesehen werden muß. Daneben stellt die Distension des Antrums einen weiteren Faktor dar, der zur Gastrinfreisetzung führt. Andererseits erwiesen sich Reize über die Vagusnerven als nicht so wirkungsvoll. Setzt man elektrische Reize, ist zu beobachten, daß diese eine stärkere Gastrinliberation ermöglichen sobald man die intramuralen Ganglien direkt elektrisch reizt. Die Freisetzung von Gastrin durch chemische Substanzen erfolgt nach den heutigen Vorstellungen über die Erregung cholinergischer Nervenfasern. Durch Lokalanästhetika, Ganglienblocker oder Atropin kann deshalb die Freisetzung von Gastrin gehemmt werden. Die physiologische Hemmung der Gastrinliberation erfolgt über einen strengen Rückkopplungsmechanismus, der eine Übersäuerung des Magens verhindert. Sobald die Säurekonzentration des Mageninhalts ansteigt, wird das System der Freisetzung dauerhaft unterbrochen. Diese Hemmung tritt ebenfalls nach lokaler Anästhesierung der Mukosa ein, woraus sich folgern läßt, daß dieser Rückkopplungsmechanismus nicht durch nervöse Impulse ausgelöst wird, sondern die Säure selbst auf das Antrum wirkt (19).

3. Biologische Aktivität von Gastrin

Als Magen hormon wirkt Gastrin fast ausschließlich auf die Organe des Verdauungstrakts. Dabei stellte man Untersuchungen an, ob Teile des gesamten Moleküls verschiedene Aktivitäten zeigen oder bestimmte biologische Reaktionen in unterschiedlichen Kettenlängen terminiert sind. Wider Erwarten wurde keine dieser Vermutungen bestätigt, sondern wie Untersuchungen von GREGORY und TRACY zeigen, besitzen alle C-terminalen Bruchstücke des 17 aminosäurelangen Moleküls nahezu dieselbe biologische Wirksamkeit wie das Totalgastrin. Als kleinste noch wirksame Einheit fand man das C-terminale Tetrapeptid, das jedoch nur noch 1/12 der Aktivität des Gesamtgastrins besitzt. Ebenso hat die Entfernung der Amidgruppe am C-terminalen Phenylalanin eine fast völlige Inaktivierung des Moleküls zur Folge (19).

Substitutionen am C-terminalen Tetrapeptid sind an jeder Stelle ohne größere Änderung der Wirksamkeit möglich (33). Diese analogen Tetrapeptide besitzen dann zwar unterschiedliche Aktivität, übertreffen das natürliche Peptid jedoch nicht an Wirksamkeit. Auf Grund der Ergebnisse, die MORLEY bei seinen Untersuchungen fand, scheint die Stelle der Asparaginsäure funktionell von Bedeutung zu sein.

Zusammenfassend lassen sich folgende Wirkungen nennen:

An nicht narkotisierten Hunden stellte GREGORY nach s.c. Injektion von Gastrin mit einer Dosis von 0,25 - 2,5 μ /kg eine Stimulation von Magensaft fest, die in ihrer Größe der Dosismenge proportional war. Aber nicht nur das Volumen, sondern auch die Säure- und Pepsinkonzentration stiegen an. Mit schrittweise erhöhter Dosis wurde schließlich ein Plateau der Magensaftsekretion gefunden, das auch nach weiterhin vergrößerter Dosis nicht mehr überschritten werden konnte. Im Gegenteil - die Sekretion fiel nach Zufuhr noch höherer Dosen wieder ab.

Nach rascher i.v. Injektion von Gastrin läßt sich keine Säurestimulation erzielen. Auch kann damit eine in Gang befindliche Sekretion des Magens unterbrochen werden, während unter diesen Bedingungen aber weiterhin eine gesteigerte Pepsinausschüttung beobachtet wird. Daneben wirkt Gastrin physiologisch auch an anderen Zielorganen außer den Parietalzellen. Diese Wirkungen werden auch mit den heute zur Verfügung stehenden synthetischen gastrin-aktiven Peptiden beobachtet.

Der Magen zeigt unter physiologischen Bedingungen regelmäßige Kontraktionen, die jedoch vom Füllungszustand des Magens abhängig sind. Nach i.v. Zufuhr von Gastrin in einer Dosis von 10 μ erfolgt bereits wenige Sekunden später eine schnelle und kräftige Kontraktion. Eine augenblickliche Unterbrechung dieses gastrininduzierten Phänomens ist mit Atropinsulphat (1 mg) möglich.

Ähnlich der Magenmuskulatur verhält sich die Muskulatur des Duodenums und Jejunums nach i.v. Gabe von Gastrin in einer Dosis von 10 - 50 μ . Auch hier erfolgt einige Sekunden später eine starke Kontraktion, die von einer Periode rhythmischer stärker frequenter Kontraktionen abgelöst wird, wobei zugleich der Gesamttonus erhöht ist.

Durch Atropin läßt sich hier ebenfalls die gastrinbedingte Tonus- und Motilitätssteigerung aufheben. Die tieferen Abschnitte des Intestinaltrakts - Colon, Sigmoid, Rektum - sind durch Gastrin nicht beeinflussbar (32).

Sowohl bei narkotisierten und nicht betäubten Katzen und Hunden läßt sich nach i.v. Injektion von Gastrin (Dosis 50 μ) ein sofortiger, wenn auch mäßiger Anstieg des Pankreassaftvolumens für eine Dauer von ca. 15 Minuten feststellen.

Eine Tonussteigerung der Gallenblase über einige Minuten läßt sich nach i.v. Injektion von 50 μ Gastrin feststellen. Zugleich steigt der Gallefluß aus der Leber leicht an. Diese Effekte persistieren nach Atropingabe.

Ähnlich wie Histamin steigert Gastrin die Durchblutung der Magenmukosa, während peripher in physiologischen Dosen keine Kreislaufwirkung erkennbar ist.

4. Katabolismus von Gastrin

Über die Biosynthese und den Metabolismus von Gastrin ist noch wenig bekannt. Trotz sehr zahlreicher Untersuchungen ist der Wirkungsmechanismus dieses Hormons noch nicht sicher geklärt. So ist im Leberhomogenat eine Amidase vorhanden, die an der C-terminalen Amidgruppe angreift. Die geringe Desamidierung des Gastrins läßt die physiologische Bedeutung des Enzyms für den Gastrinabbau fragwürdig erscheinen. Offenbar ist diese Desamidierung nicht der einzige Weg der Inaktivierung. So wird im Nierenhomogenat das Gastrin durch Hydrolyse unwirksam gemacht. Außerdem findet sich das Gesamt-molekül zu einem gewissen Teil unverändert im Urin (37).

II. Eigene Untersuchungen

1. Material und Methode

Für die Untersuchungen wurden 41 18 - 25 kg schwere, männliche oder weibliche Schäferhundbastarde mit chronisch gefisteltem, vagal denerviertem Nebemagen nach Heidenhain bzw. mit vagal innerviertem Nebemagen nach Pawlow verwendet.

Die Präparation der Tiere wurde folgendermaßen durchgeführt. Zunächst wurden die Pouches nach der üblichen Technik angelegt. In den folgenden 4 - 8 Wochen, die hauptsächlich der Pflege und Erholung der Versuchstiere dienten, wurde mit Fressversuchen eine Gewöhnung der Tiere an ihre späteren Testbedingungen im Pawlowstand erreicht. Zugleich wurde der Erfolg der Operation und die sekretorischen Fähigkeiten des Versuchstieres überprüft. In der dann folgenden 2. Sitzung erfolgte nach nochmaliger rechtsseitiger transrektaler Laparatomie die Einführung eines Polyvinylkatheters Nr. 0/1 in eine Mesenterialvene, der unter digitaler Kontrolle bis in die Pfortader vorgeschoben wurde. Der Katheter wurde durch eine gesonderte Incision aus der Peritonealhöhle und weiter durch subcutane Tunnelierung in der Interscapular-Region herausgeleitet. Ein zweiter Katheter wurde über die vena jugularis dextra in den rechten Herzvorhof plaziert und ebenfalls subcutan herausgeleitet. Als Verschlüsse nach außen erhielten die Katheter je einen speziellen Ventilverschluß, der einen jederzeit freien Zugang zum Katheter bzw. zum Gefäßsystem erlaubte. Damit konnte vor und nach jedem Versuch durch Aspiration die Durchgängigkeit der Katheter und ihre freie Lage im Gefäßlumen kontrolliert werden. Außerdem wurde bei den Tieren, deren Operation bereits längere Zeit zurücklag, eine röntgenologische Kontrolle bezüglich Unversehrtheit und korrekter Lage der Katheter, insbesondere der Pfortaderkatheter, durchgeführt.

Zu Beginn der Versuche befanden sich die Tiere in gutem Allgemeinzustand.

Nach 1/2-stündiger Messung der Basalsekretion wurden die Testsubstanzen (Histamin 0,04 mg/kg/h; Tetrapeptid, Pentapeptid und Heptapeptid 0,006 mg/kg/h; 15-Leucin-Humangastrin I 0,002 mg/kg/h) kontinuierlich zunächst 1 Stunde über die v.jugularis, dann 2 Stunden über die v.portae und danach wieder 1 Stunde über v.jugularis infundiert. Für das Gastrin wurde eine zusätzliche Versuchsanordnung über 6 Stunden mit einer jeweils pro Stunde erhöhten Dosis gewählt. Für die Injektion der Substanzen standen geeichte Injektionsapparate zur Verfügung, die eine kontinuierliche Zufuhr über einen bestimmten Zeitraum gewährleisteten.

Der aus dem Pouch ablaufende Magensaft wurde viertelstündlich in Zentrifugengläschen gesammelt und untersucht. Als Parameter der Magensekretion dienten das Sekretvolumen und die Säurekonzentration pro Zeiteinheit. Die Ermittlung der Säurekonzentration erfolgte nach der von MOORE und SCARLATTA angegebenen Methode aus Volumen und aktuellem pH-Wert. Zur Auswertung der Versuchsergebnisse wurden nur die 3. und 4. Viertelstunden jeder Stunde verwendet, um damit dem Organismus Zeit zu geben sich auf das der jeweiligen Dosis entsprechende Sekretionsniveau einstellen zu können.

Die Ergebnisse wurden statistisch auf ihre Signifikanz überprüft.

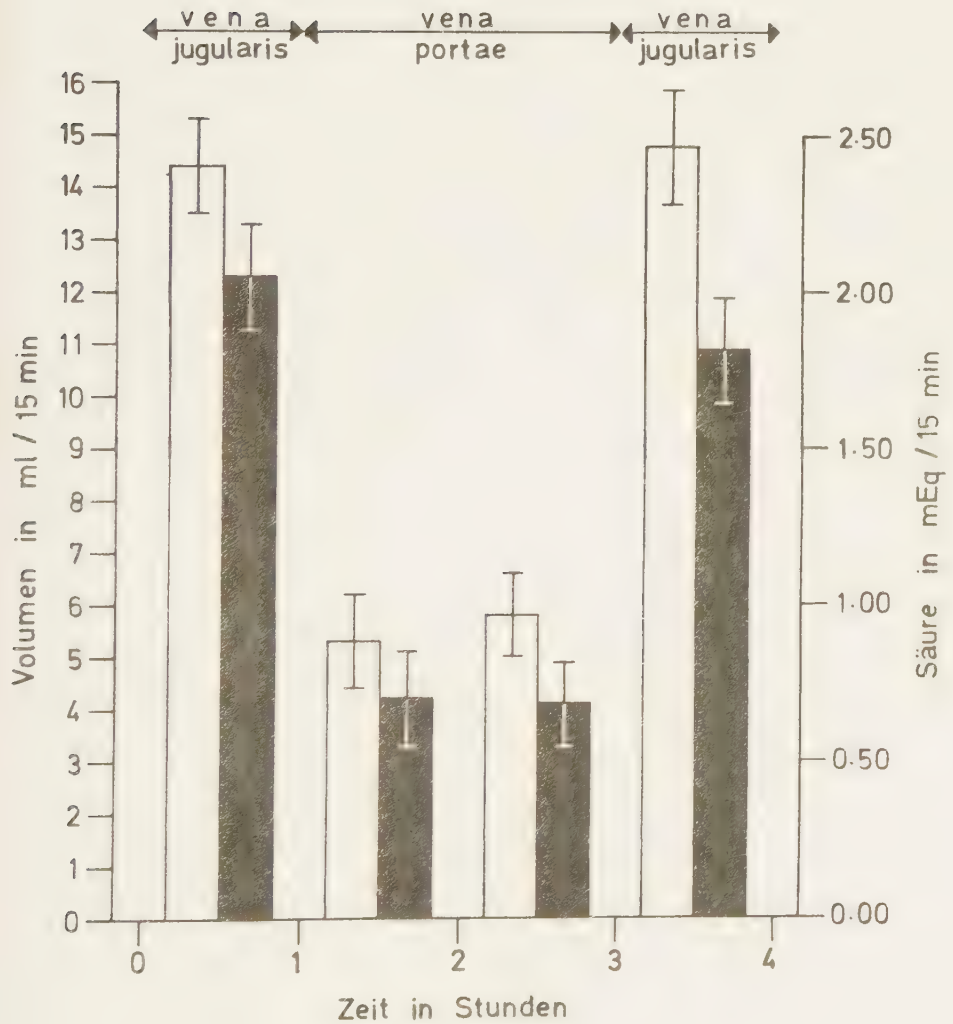
2. Ergebnisse

2.1. Verhalten der Magensekretion am vagal denervierten und vagal innervierten Magen nach alternierender Infusion von Histamin (Abb. 1 und 2)

Bereits 5 - 10 Min. nach Beginn der Infusion setzt die Sekretion ein. Bei Infusion von 0,040 mg/kg/h in den großen Kreislauf erfolgt ein signifikanter Anstieg der Magensaftsekretion bei den Hunden mit Heidenhain-Pouch. In gleicher Weise reagiert der vagal innervierte Nebemagen. Nach portaler Injektion der gleichen Dosis Histamin wird ein hoch signifikanter Abfall der Magensekretion beobachtet ($p < 0,001$). Nach erneuter Injektion von Histamin in den großen Kreislauf steigt die Magensekretion wieder auf die Werte der ersten Stunde an.

Sekretionswerte nach alternierender Stimulation über die v.jugularis und v.portae am Heidenhain-Pouch mit

HISTAMIN



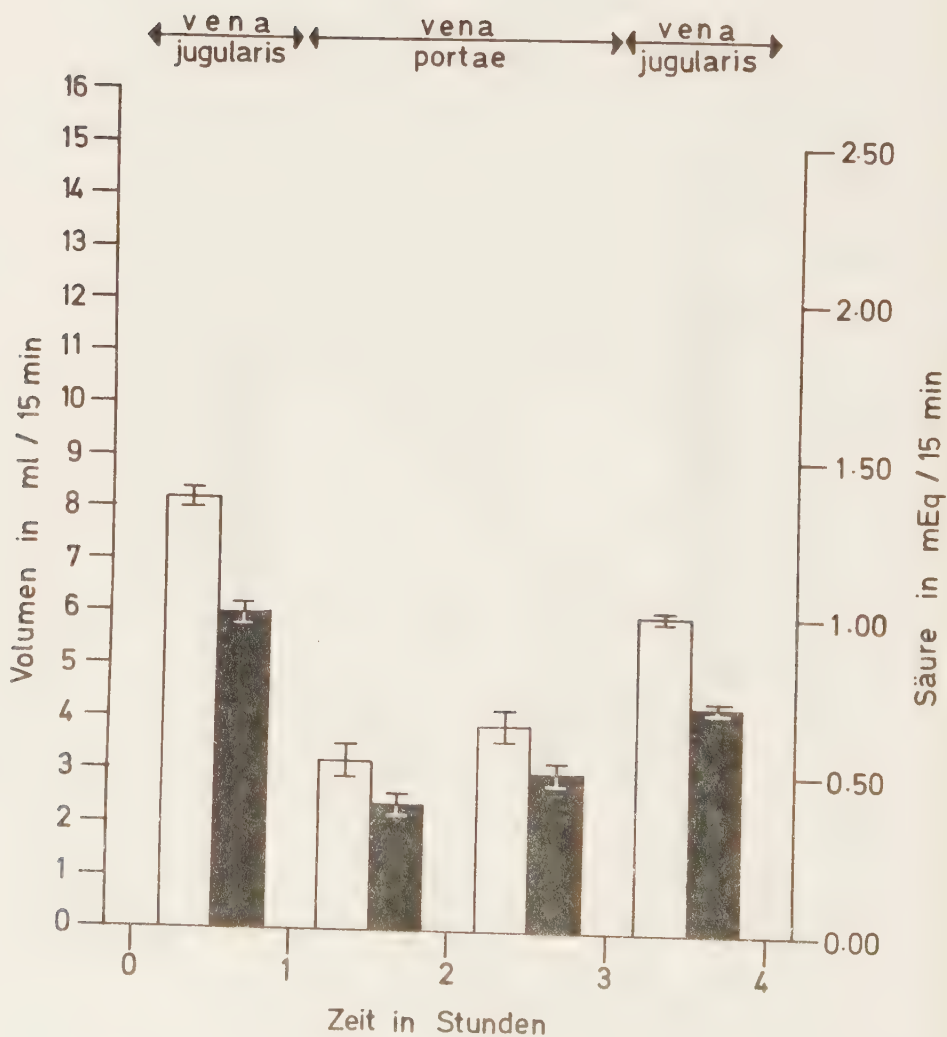
■ Säure

□ Volumen

Anzahl der Versuche : n = 28

Abb.: 1

HISTAMIN



■ Säure

□ Volumen

Anzahl der Versuche : n = 2

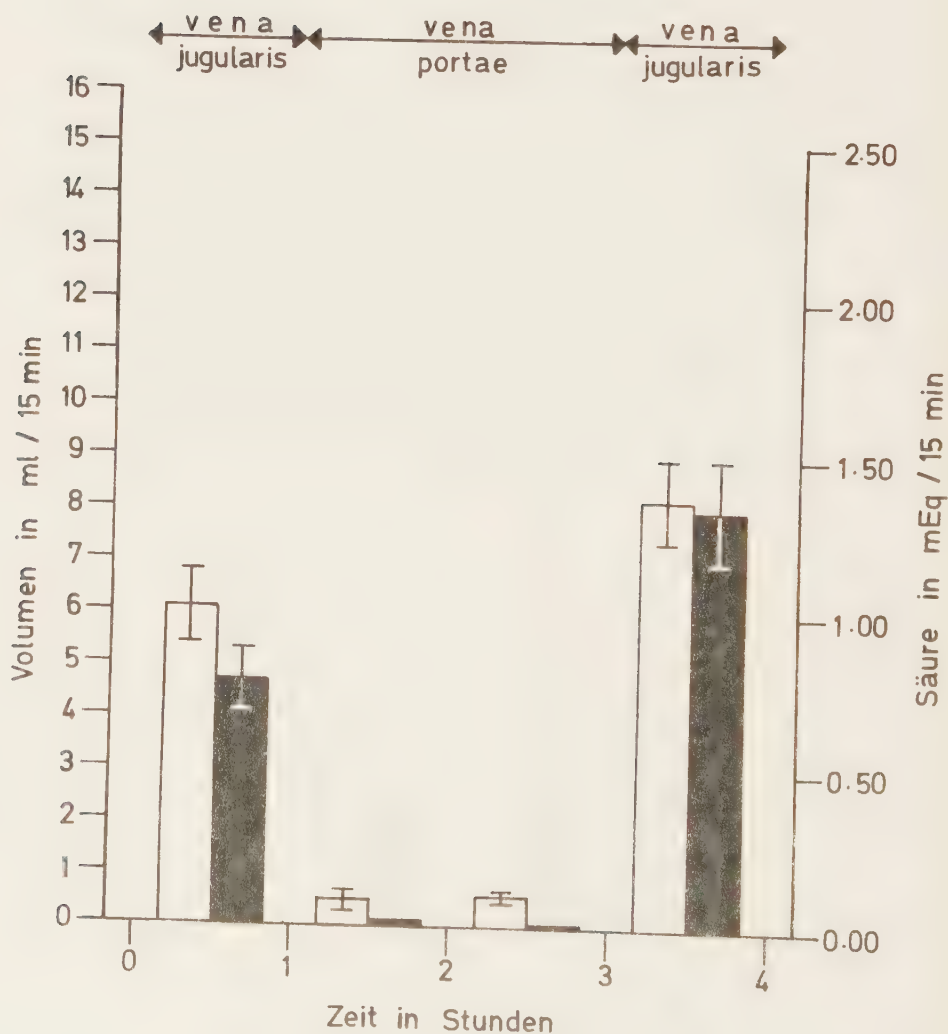
2.2.1. Verhalten der Magensekretion am vagal denervierten
Nebenmagen nach alternierender Infusion von gastrin-
aktiven Oligopeptiden (Abb. 3 - 5)

Die gastrinaktiven Tetra-, Penta- und Heptapeptide lassen
sich in ihren Ergebnissen gut miteinander vergleichen.

Nach kontinuierlicher Infusion von 0,006 mg/kg/h in den
großen Kreislauf wird nach 8 - 10 Min. bei jedem der
Peptide der Anstieg der Magensaftsekretion beobachtet.
Bezüglich ihrer Aktivität am Magen weisen die getesteten
Oligopeptide am gleichen Tierkollektiv keinen signifikanten
Unterschied auf. Ebenso wie bei Histamin ist die Säure-
und Volumensekretion des Nebenmagens nach Leberpassage
bei den untersuchten Oligopeptiden im Vergleich zur
Sekretion nach Injektion in die v.jugularis hoch signi-
fikant ($p < 0,001$) vermindert. Die Wirkungsminderung nach
Leberpassage beträgt bei Tetrapeptid über 90 %, bei
Pentapeptid 70 % und bei Heptapeptid ebenfalls 70 %.

Sekretionswerte nach alternierender Stimulation über die v.jugularis und v.portae am Heidenhain-Pouch mit

TETRAPEPTID



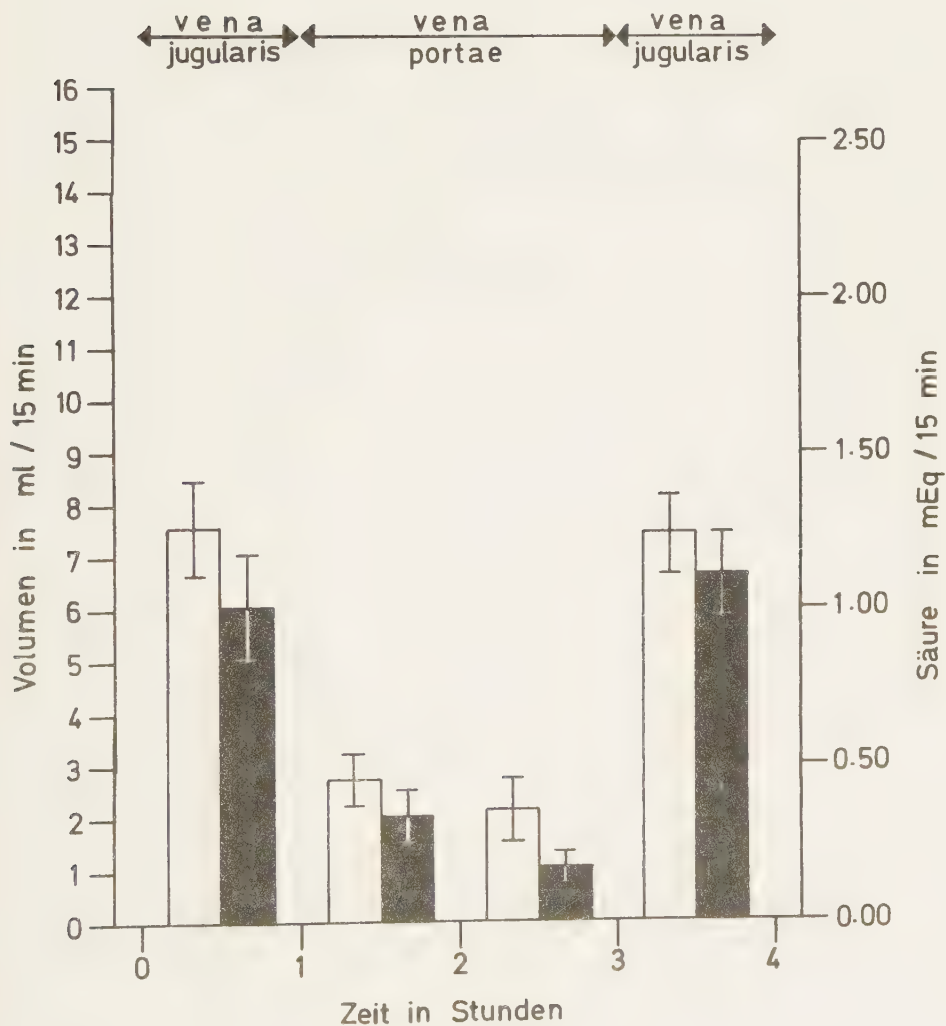
■ Säure
□ Volumen

Anzahl der Versuche : n = 20

Abb.: 3

Sekretionswerte nach alternierender Stimulation über die v.jugularis und v.portae am Heidenhain-Pouch mit

PENTAPEPTID



■ Säure

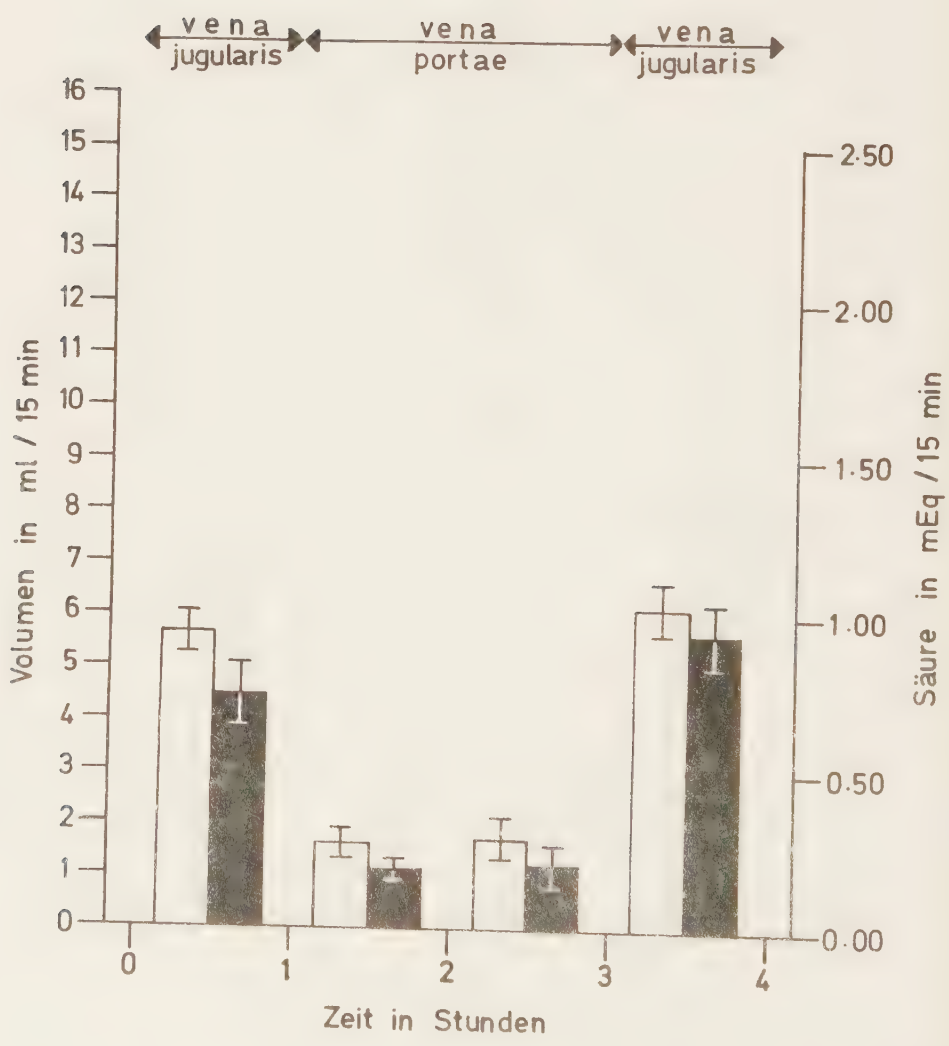
□ Volumen

Anzahl der Versuche : n = 16

Abb.: 4

Sekretionswerte nach alternierender Stimulation über die v.jugularis und v.portae am Heidenhain-Pouch mit

HEPTAPEPTID



Anzahl der Versuche : n = 28

Abb.: 5

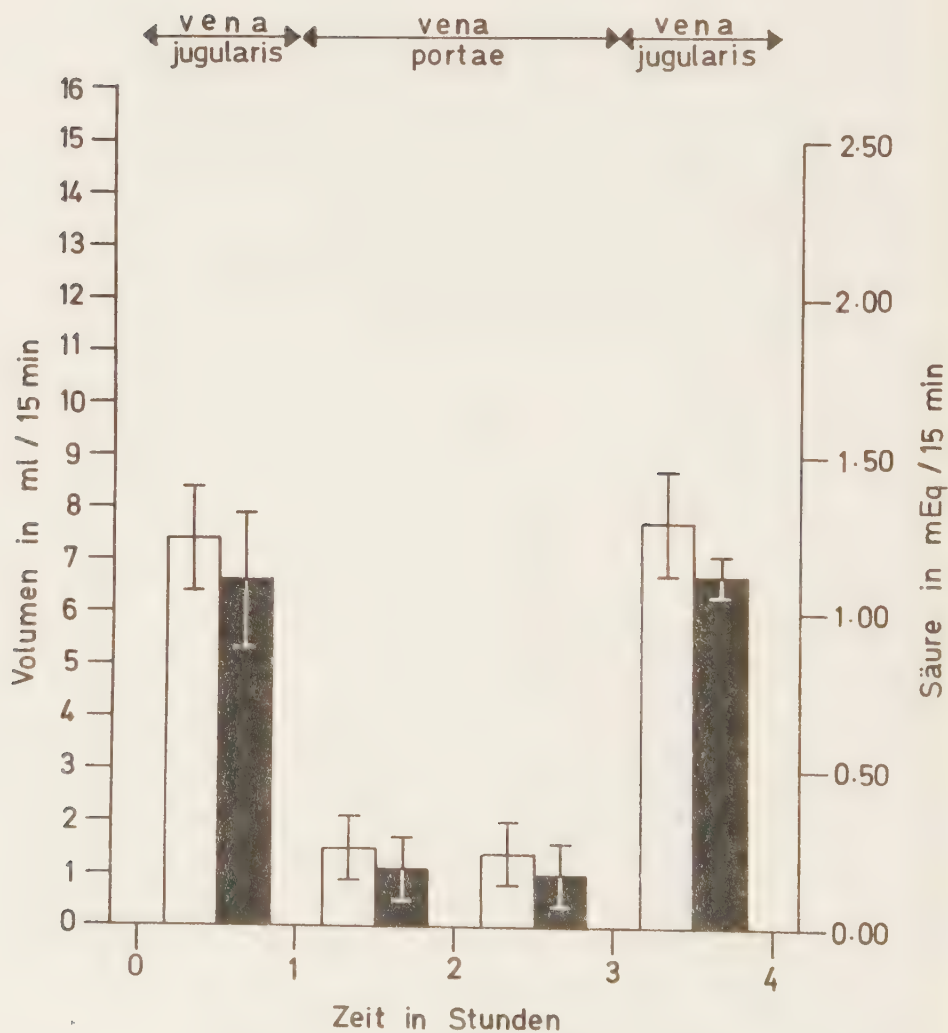
2.2.2. Verhalten der Magensekretion am vagal innervierten Nebennagen nach alternierender Infusion von gastrin-aktiven Oligopeptiden (Abb. 6 - 8)

Bei alternierender Infusion der gastrinaktiven Oligopeptide in den großen Kreislauf und den portalen Kreislauf zeigt sich bezüglich der Säure- und Volumensekretion am innervierten Nebennagen gleiches Verhalten wie am denervierten. Nach Leberpassage sinkt die Sekretionsleistung bei gleicher Dosis von 0,006 mg/kg/h gegenüber der intrajugulären Infusion hoch signifikant ab ($p < 0,001$).

Zwischen den einzelnen Peptiden läßt sich dabei kein signifikanter Unterschied erkennen ($p > 0,05$).

Sekretionswerte nach alternierender Stimulation über
die v.jugularis und v.portae am Pawlow-Pouch mit

TETRAPEPTID

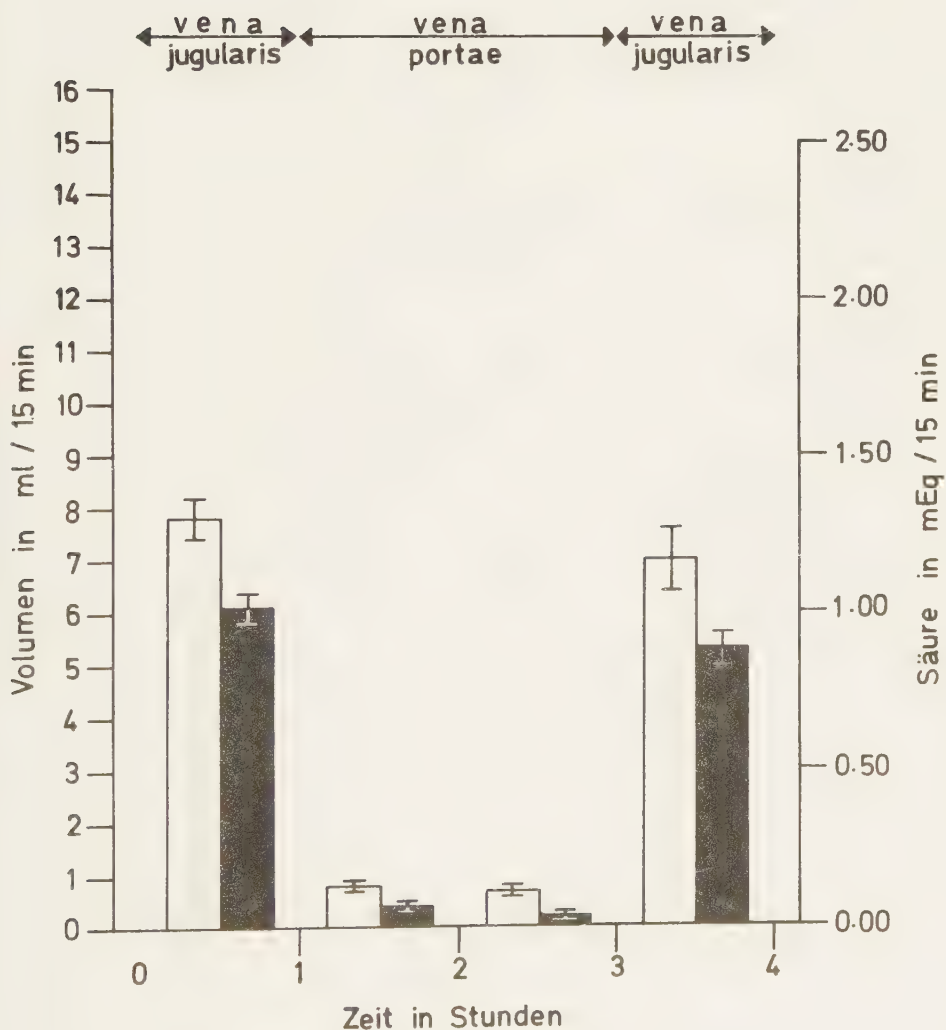


Anzahl der Versuche : n = 6

Abb.: 6

Sekretionswerte nach alternierender Stimulation über
die v.jugularis und v.portae am Pawlow-Pouch mit

PENTAPEPTID



■ Säure

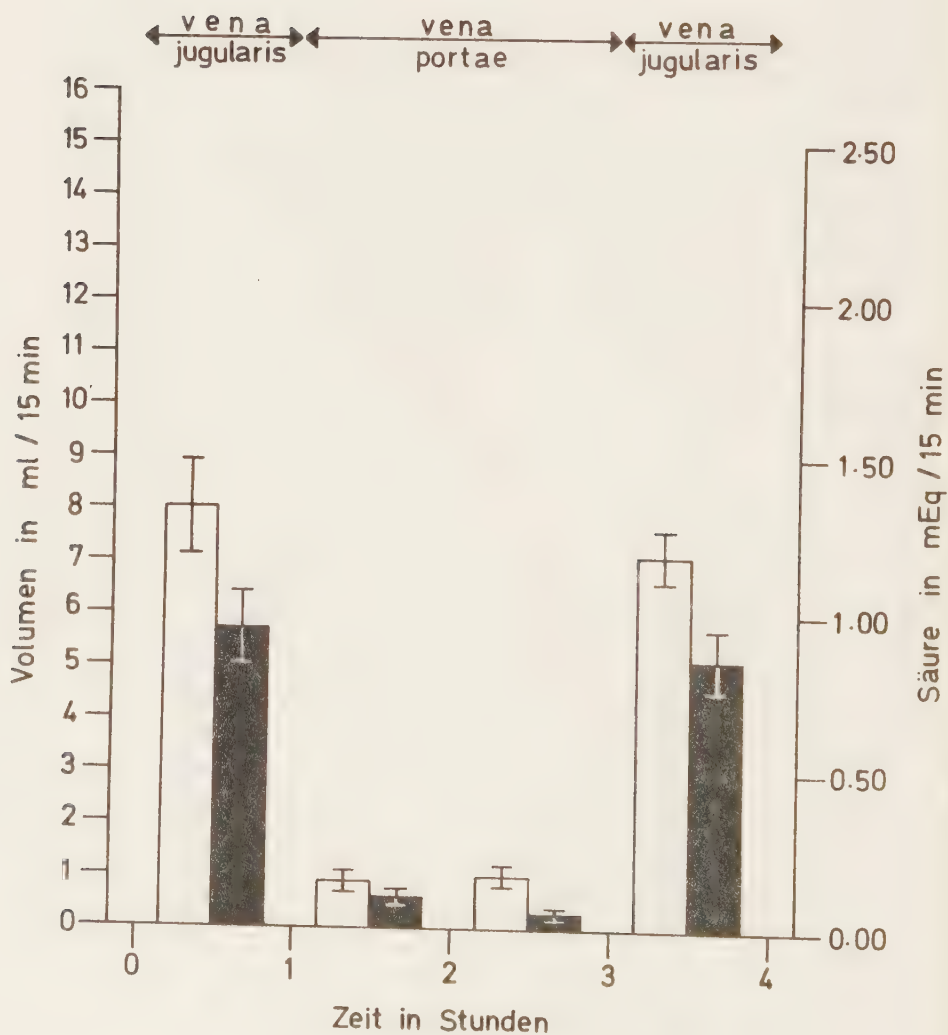
□ Volumen

Anzahl der Versuche: n = 8

Abb.: 7

Sekretionswerte nach alternierender Stimulation über
die v.jugularis und v.portae am Pawlow-Pouch mit

HEPTAPEPTID



Anzahl der Versuche : n = 8

2.3. Alternierende Infusion von 15-Leucin-Humangastrin I

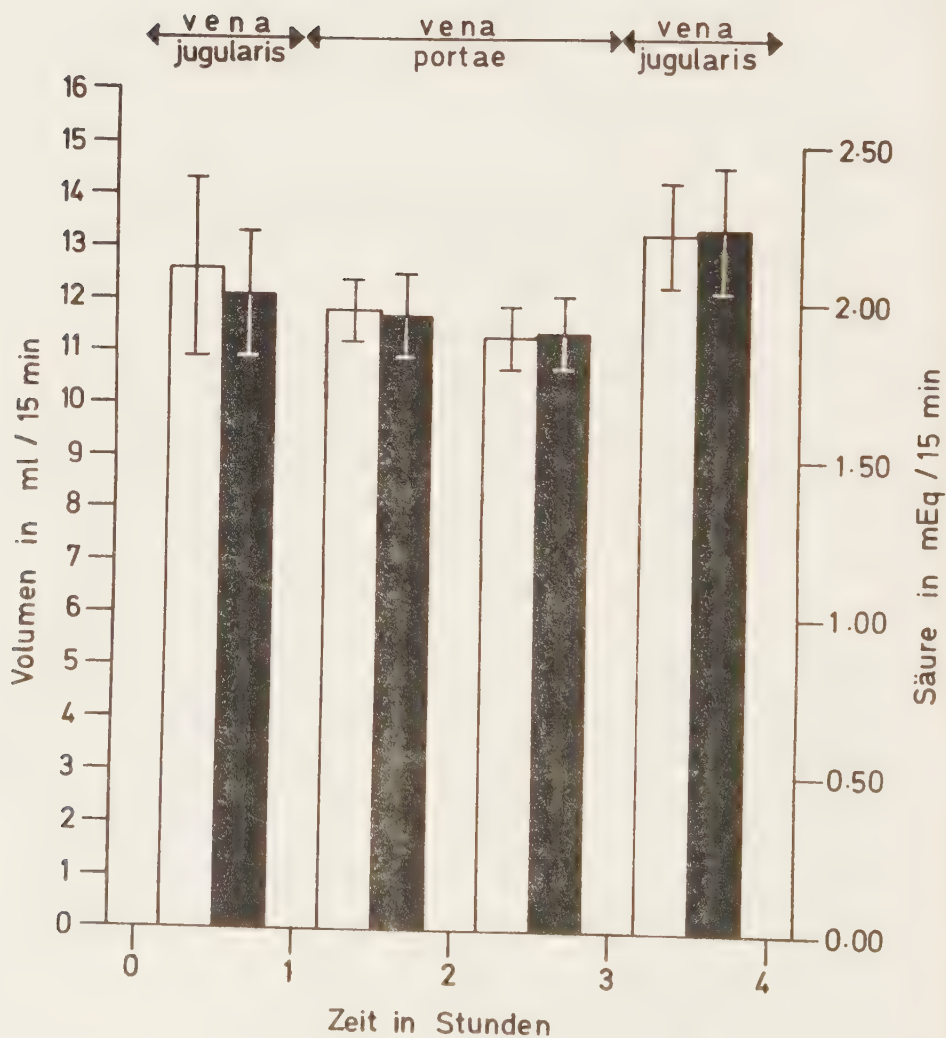
Als Testsubstanz stand synthetisch hergestelltes Gastrin zur Verfügung, das bedingt durch den Ablauf der Synthese an Position 15 statt Methionin die Aminosäure Leucin trägt. Die biologische Wirksamkeit der C-terminalen Tetrapeptidgruppe wird dadurch nicht verändert.

2.3.1. Verhalten der Magensekretion am vagal denervierten Nebengastrum nach alternierender Infusion von 15-Leucin-Humangastrin I (Abb. 9)

Bei identischer Versuchsanordnung wie bei den vorhergehenden Ergebnissen mit Histamin und den gastrinaktiven Oligopeptiden beobachtet man nach portaler Infusion jetzt ein konträres Verhalten. Fast unverändert hält die Sekretion von Volumen und Säure aus dem Pouch nach Leberpassage von Gastrin an. Der leichte Abfall der Sekretion gegenüber der intrajugulären Infusion von Gastrin läßt sich statistisch nicht sichern ($p > 0,05$). Nach erneuter intrajugulärer Infusion von Gastrin in der 4. Versuchsstunde kommt es jedoch zu einer signifikant höheren Sekretion, die mit der submaximalen Wirkungs-dosis von 0,002 mg/kg/h Gastrin am Heidenhain-Pouch zu erklären ist (41).

Sekretionswerte nach alternierender Stimulation über die v.jugularis und v.portae am Heidenhain-Pouch mit

GASTRIN



Anzahl der Versuche : n = 14

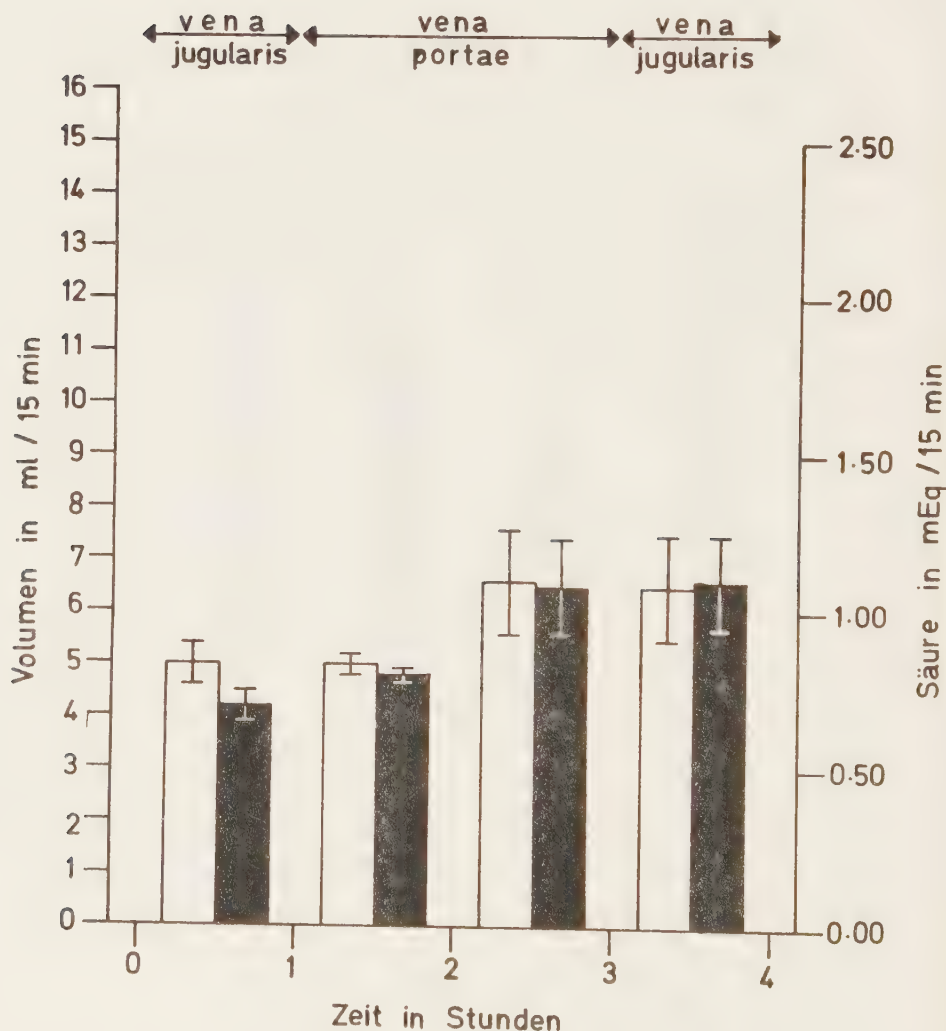
Abb.: 9

2.3.2. Verhalten der Magensekretion am vagal innervierten
Nebenmagen nach alternierender Infusion von
15-Leucin-Humangastrin I (Abb. 10)

Auch am Pawlow-Nebenmagen findet sich nach intra-
portaler Infusion von Gastrin kein Abfall der
Volumen- und Säuresekretion gegenüber den Sekretions-
werten nach Stimulation des Nebenmagens über den
großen Kreislauf ($p > 0,05$). Die Ergebnisse sind
identisch mit den Werten am denervierten Nebenmagen.
Das insgesamt niedrigere Sekretionsplateau gegen-
über dem Heidenhain-Pouch ist mit den kleineren Ver-
suchstieren in dieser Serie und den damit kleineren
Nebenmägen zu erklären.

Sekretionswerte nach alternierender Stimulation über
die v.jugularis und v.portae am Pawlow-Pouch mit

GASTRIN



Anzahl der Versuche : n = 4

Abb.: 10

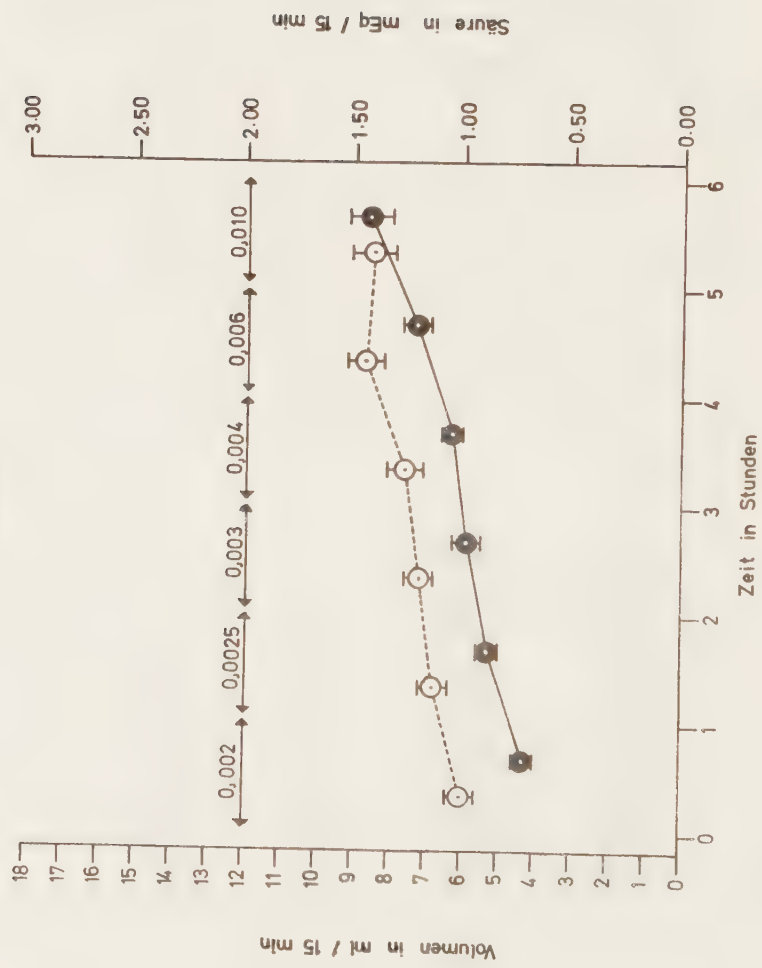
- 2.4. Aszendierende Stimulation des Nebennagans mit 15-Leucin-Humangastrin I über die v.jugularis oder v.portae.

Um auszuschließen, daß die besondere methodische Anordnung der Versuche zu den unterschiedlichen Ergebnissen der Magensekretion nach intraportaler Infusion der gastrinaktiven Oligopeptide und Gastrin geführt haben, wurde die Versuchsanordnung geändert. An demselben Tierkollektiv, an dem die alternierenden Versuche durchgeführt wurden, wurde Gastrin in 6-stündigen Versuchen mit aszendierender Dosierung getestet. Die Dosis wurde stündlich erhöht ausgehend von einer Dosis von 0,002 mg/kg/h bis 0,015 mg/kg/h. Wegen der langen Versuchsdauer konnte die aufsteigende Reihe nur abwechselnd an verschiedenen Tagen durchgeführt werden. Dabei kam es bei den supramaximalen Gastrindosen häufig zum Erbrechen, sodaß die Versuche dann abgebrochen werden mußten.

- 2.4.1. Verhalten der Magensekretion am vagal denervierten Nebennagans nach aszendierender Infusion von 15-Leucin-Humangastrin I über die v.jugularis bzw. v.portae (Abb. 11 und 12)

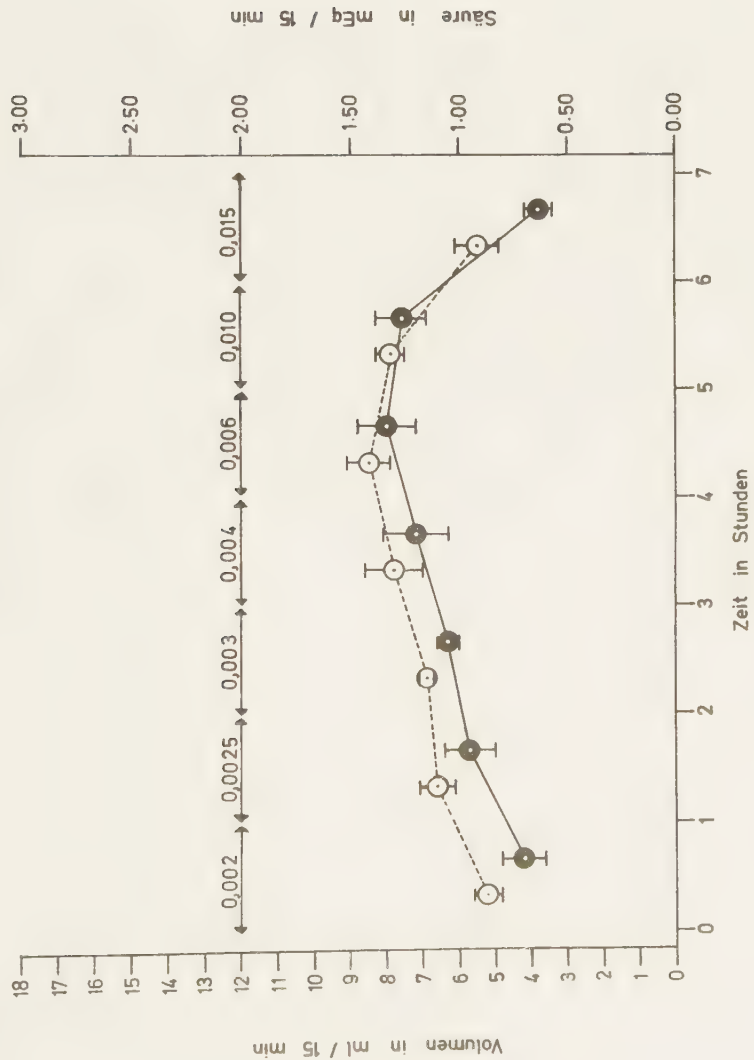
Sowohl nach intrajugulärer als auch nach intraportaler Infusion beobachtet man gleichlaufend mit zunehmender Erhöhung der Gastrindosis einen Anstieg der Volumen- und Säuresekretion bis 0,006 mg/kg/h. Dabei läßt sich zwischen der Dosis von 0,002 mg/kg/h und 0,006 mg/kg/h ein signifikanter Unterschied errechnen ($p < 0,006$). Zwischen der intraportalen und intrajugulären Infusion ist dagegen kein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p > 0,05$). Bei supramaximaler Dosierung von Gastrin in der 7. Stunde konnte ein signifikanter Abfall der Pouchsekretion nach intraportaler Infusion gesehen werden. Dieser Abfall wurde nach intrajugulärer Infusion nicht beobachtet, da zu dieser Zeit der Experimente die Versuche nur bis zur 6. Stunde geführt wurden.

GASTRIN
(mg/kg/h)



Sekretionswerte nach aufsteigender Stimulation über die v.portae am Heidenhain-Pouch mit

GASTRIN
(mg/kg/h)



—●— Säure
- - -○- - - Volumen
Anzahl der Versuche n = 6

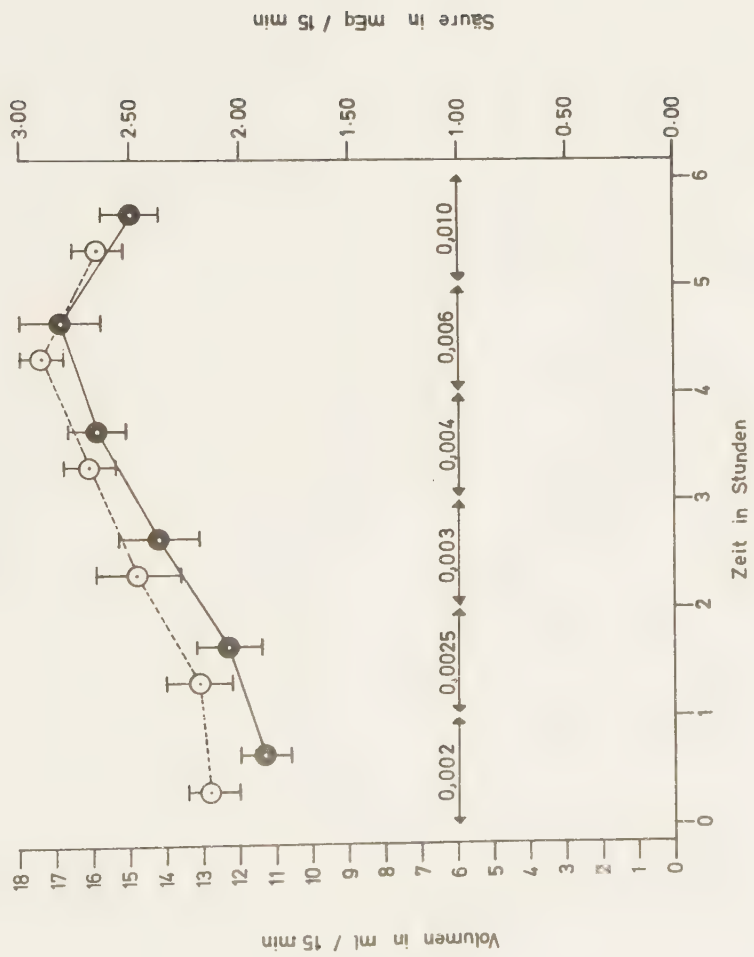
2.4.2. Verhalten der Magensekretion am vagal innervierten Nebenmagen nach aszendierender Infusion von 15-Leucin-Humangastrin I über die v.jugularis bzw. v.portae (Abb. 13 und 14)

Der charakteristische Kurvenverlauf läßt sich wie am vagal denervierten Nebenmagen auch am vagal innervierten Nebenmagen beobachten. Zwischen portalem und jugulärem Stimulationsweg findet sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). In beiden Fällen steigt die Magensekretion mit steigender Gastrindosis bis 0,006 mg/kg/h kontinuierlich an. Dabei läßt sich zwischen den einzelnen geringen Dosiserhöhungen von Gastrin keine Signifikanz bezüglich der Sekretion errechnen. Jedoch besteht zwischen der Dosis von 0,002 mg/kg/h und 0,006 mg/kg/h Gastrin sowohl nach intraportaler als auch nach intrajugulärer Gastringabe ein signifikant höheres Sekretionsplateau ($p < 0,001$).

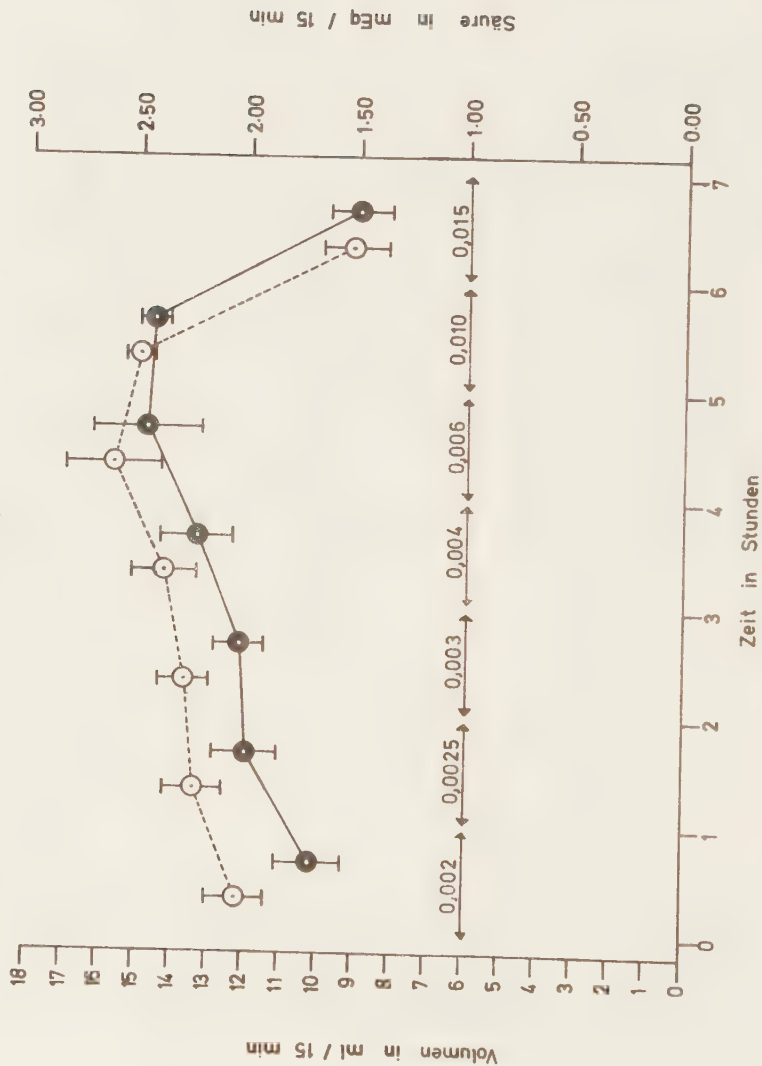
Bei supramaximaler Stimulierung des Nebenmagens kommt es bei portaler und jugulärer Infusion von Gastrin zur signifikanten Hemmung der Volumen- und Säuresekretion.

Sekretionswerte nach aufsteigender Stimulation über die v.jugularis am Pawlow - Pouch mit

GASTRIN
(mg/kg/h)



GASTRIN (mg/kg/h)



—●— Säure
---○--- Volumen

Anzahl der Versuche n = 14

III. Diskussion

Im Hinblick auf den Stoffwechsel von Gastrin und seine pathogenetische Bedeutung für die funktionellen Beziehungen zwischen Leber und Magensaftsekretion sind schon zahlreiche experimentelle Untersuchungen durchgeführt worden (2,35, 36,37,38,39,40). Die damit zusammenhängenden Fragen wurden hauptsächlich im Hinblick auf die Beziehungen zwischen Leberschaden und peptischem Geschwür am Magen gestellt. Es ist erwiesen, daß der Ausschluß des Pfortaderblutstromes von der Leberpassage bei primär gesunder Leber zu einer Hypersekretion des Magens führt (4,18,20, 34,42). In Korrelation zur gesteigerten Säuresekretion wurde auch die numerische Vermehrung der säurebildenden Parietalzellen nach portocavalem Shunt nachgewiesen (25).

Sowohl die klinischen Beobachtungen als auch die tierexperimentellen Befunde enthalten immer wieder die Frage, welches Agens ist als Ursache der gesteigerten Magensekretion und vermehrten Ulcuserstehung nach Schädigung der Leber oder Bypass des Pfortaderblutes zu betrachten. Wie bei vielen biologischen Fragestellungen hat auch hier zur Beantwortung das Tierexperiment zentrale Bedeutung erlangt, und mit teilweise schwierigen und einfallsreichen experimentellen Anordnungen wurde versucht die ätiologischen Momente aufzudecken oder Beweise für eines der möglichen hypersekretorisch wirkenden Agentien zu erbringen. Durch den hohen Gehalt der Leber an Enzymen des Histaminabbaues wurde dieser Stoff lange Zeit in den Vordergrund ätiologischer Überlegungen gestellt. Die bedeutende Potenz der Leber zur Histamininaktivierung konnte bei den vorliegenden Untersuchungen gezeigt werden. Die mit 0,040 mg/kg/h bei Hunden submaximal stimulierte Magensekretion kommt nach portaler Infusion der gleichen Histaminmenge nahezu vollständig zum Erliegen. Diese Befunde der Histamininaktivierung nach Leberpassage wurden auch von anderen

Autoren bestätigt (2,21,40). Die Arbeitsgruppe um NEWMAN konnte aber inzwischen zeigen, daß der erhöhte Bluthistamingehalt nach portocavaler Umleitung des Leberblutes nicht primär ursächlich für die Magenhypersekretion in Frage kommt (34), nachdem schon früher CODE nachweisen konnte, daß exogenes Histamin und damit auch endogenes Histamin nicht die Histidindecaboxylase der Magenschleimhaut erhöht, die als zentraler Faktor in der Stimulationskette zur Magensekretion angesehen werden muß (5).

GILLESPIE und GROSSMAN (12) schlossen auf eine unverminderte Gastrinaktivität nach intraportaler Infusion, da sie keine Minderung der Magensekretion gegenüber der Injektion von Gastrin in den großen Kreislauf beobachten konnten. In Verbindung mit dem gesicherten Befund der gesteigerten Histidindecaboxylase-Aktivität im Magen nach portocavalem Shunt, rückte mehr und mehr eines der bekannten gastrointestinalen Hormone in den Mittelpunkt des ätiologischen Interesses, da die Stimulation der Magensekretion durch Gastrin immer über eine Erhöhung der Histidindecaboxylase-Aktivität führt (1,11). Auch GREGORY kam bei seinen Tierexperimenten zu der Überzeugung, daß der entscheidende Faktor der Hypersekretion nach Ableitung des portalen Blutes unmittelbar in die v.cava inferior ein im Magen gebildeter sekretionsaktiver Stoff sei, da er auch bei Distension des Antrums und Scheinfütterung nach Ligatur der v.portae einen hochsignifikanten Anstieg der Säuresekretion des Magens beobachtete (14). In jüngster Zeit haben sich mit der Entwicklung der radioimmunologischen Methoden zur Bestimmung von Gastrin im biologischen System neue Aspekte für experimentelle Untersuchungen zur möglichen Rolle von Gastrin als Agens der Magenhypersekretion, nach Ausschaltung der Leber aus dem portalen Kreislauf oder gestörter metabolischer Funktion der Leberzellen, ergeben. THOMPSON (40) fand nach intraportaler Infusion

von synthetischem Gastrin eine Abnahme der Gastrinkonzentration in der v.hepatica um 46 %. McGUIGAN (29) untersuchte im akuten Tierexperiment die Gastrinkonzentration in der Portalvene, v.hepatica und v.femoralis nach Perfusion des nicht isolierten Magenansatzes mit Acetylcholin. Die höchste Gastrinkonzentration wurde im Portalvenenblut gemessen, während der gleichzeitig bestimmte Gastrinspiegel in der v.hepatica nur 60 % der Portalkonzentration betrug. Rückschlüsse auf die Ursache des Wirkungsverlustes von Gastrin können aber aus diesem Befund nicht unmittelbar gezogen werden, da auch eine Retention des Moleküls in der Leberstrombahn mit verzögerter Freigabe unterschwelliger Dosen oder eine Blockierung aktiver Gruppen durch hochmolekulare Proteine möglich ist. In dieser Richtung können unsere Ergebnisse interpretiert werden, die gezeigt haben, daß nach portaler Infusion von Gastrin in der 2. Stunde der Portalinfusion signifikant höhere Sekretionswerte am Pawlow-Pouch gefunden wurden. Möglicherweise hängt mit der verzögerten Freigabe von Gastrin durch die Leber auch der bei unseren Untersuchungen beobachtete signifikante Anstieg der Magensekretion nach erneuter intrajugulärer Infusion von Gastrin beim Heidenhain-Pouch zusammen.

Auf der anderen Seite wird die Inaktivierung von Gastrin in der Leber von mehreren Untersuchern in Frage gestellt oder abgelehnt. In der Lebervene lag der Gastrinspiegel vor und nach der Stimulation der endogenen Gastrinfreisetzung durch Acetylcholin stets 40 % unter dem der Pfortader (29). Dieses Gastrindefizit wurde auf den Zustrom arteriellen Blutes geringeren Gastringehaltes zum Pfortaderblut zurückgeführt. Nach der Injektion von Jod-125 markiertem Gastrin konnte im Lebergewebe von Hunden keine vermehrte Aufnahme radioaktiven Materials gemessen werden, während die Niere eine beträchtliche

Aufnahme zeigte (22,35). Bei diesen Untersuchungen wurden aber nicht das Gastrin selbst gemessen, sondern nur die Radioaktivität in den Geweben. Da 2 Stunden nach intravenöser Gabe von Gastrin nur 2 % der injizierten Gastrinmenge im Urin nachgewiesen werden konnte, darf die renale Ausscheidung als Eliminationsweg unter physiologischen Bedingungen vernachlässigt werden (35).

Wir haben bei unseren Untersuchungen mit dem biologisch hochaktiven synthetischen 15-Leucin-Humangastrin I und synthetischen gastrinaktiven Oligopeptiden, die in ihrer Wirkung mit anderen synthetischen gastrinaktiven Peptiden vergleichbar sind (24) festgestellt, daß das Heptadeka-peptid Gastrin keine Änderung seiner sekretorischen Aktivität am vagal innervierten und vagal denervierten Nebemagen des Hundes nach portaler Infusion erfährt. Im Gegensatz dazu verlieren die gastrinähnlichen Oligo-peptide in Dosisbereichen, die normalerweise die Magen-sekretion maximal stimulieren, nach Leberpassage ähnlich wie Histamin ihre sekretorische Aktivität am Magen. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (26,27,37,40). Diese Untersuchungen wurden teilweise nach Inkubation von Tetra-peptid und Pentapeptid mit Leber- und Nierenhomogenaten durchgeführt und anschließend die signifikante Abnahme der Peptidkonzentrationen gezeigt.

Die nach vorliegenden Untersuchungen unveränderte stimulatorische Aktivität des synthetischen 15-Leucin-Humangastrin I auf die Magensekretion nach portaler oder jugulärer Infusion steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um THOMPSON. Der bei allen bisher durchgeführten Untersuchungen angewendete Radio-immunoassay für Gastrin, welcher eine besondere Affinität zu Tyrosin und Tryptophan besitzt, schließt die Möglichkeit ein, daß gemeinsame biochemische und immuno-

logische Eigenschaften mit anderen gastrointestinalen Hormonen bestehen. Dies begründet sich auf der Tatsache, daß nicht nur das Pancreocymin-Cholecystochinin-Molekül, sondern auch andere der jüngst entdeckten weiteren gastrointestinalen Hormone die gleiche Bindungskapazität mit dem carboxylterminalen Aminosäuren haben (6).

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen und unseren eigenen Ergebnissen kann mit Sicherheit gesagt werden, daß die niedermolekularen gastrinaktiven Oligopeptide bis zu einer Sequenz von 7 Aminosäuren nach Leberpassage signifikant in ihrer biologischen Aktivität vermindert werden. Diese Ergebnisse werden unterstützt durch Untersuchungen der Magensekretion und Aktivitätsmessungen an Leberhomogenaten. Wie verfeinerte biochemische Methoden inzwischen gezeigt haben, wird wahrscheinlich auch das Heptadekapeptid Gastrin in seiner synthetischen Form in geringerem Umfange in der Leber inaktiviert. Diese Inaktivierung ist jedoch mit den Methoden des sekretorischen Nachweises an den Parietalzellen des Magens als Indikator nicht geeignet. Wenn die Sekretionshöhen unserer Untersuchungen nach portaler Injektion von Gastrin mit denen intrajugulärer Injektion ohne Berücksichtigung der statistischen Streubreite betrachtet werden, so ist hier auch eine geringe Abnahme der Volumen- und Säuresekretion zu verzeichnen, die sich aber auf Grund der durchgeführten Methode nicht statistisch sichern lassen. Es stehen somit die durchgeführten Experimente in guter Übereinstimmung mit den in der Literatur bekannten Ergebnissen.

IV. Zusammenfassung

An Schäferhundbastarden mit chronisch gefistelterm, vagal innerviertem oder denerviertem Nebemagen wurde die sekretorische Aktivität von Histamin, gastrinaktiven Oligopeptiden und 15-Leucin-Humangastrin I nach Durchströmung der Leber und nach Stimulation über den großen Kreislauf getestet.

Histamin und alle gastrinaktiven Oligopeptide zeigen nach intraportaler Infusion eine hohe signifikante Verminderung ihrer sekretorischen Wirkung am Magen. Dagegen ist kein signifikanter Abfall von Volumen- und Säureproduktion für das Totalgastrin nach Leberpassage festzustellen.

Auf Grund der gefundenen Ergebnisse wird die mögliche Rolle der Leber bei metabolischem Abbau von Gastrin unter Berücksichtigung der Literatur diskutiert.

8. DEIMER, K.H. Eine neue Totalsynthese von
15-Leucin-Humangastrin I.
Dissertation München 1970

9. EDKINS, J.S. On the chemical mechanism of gastric
secretion.
Proc. roy. Soc. Med. 76 : 376 (1905)

10. EISEMANN, B. Histamine metabolism in the isolated
MOORE, T.C. perfused pig liver.
NORMELL, L. Surg. Gyn. Obst. 118 : 69 (1964)

11. FISCHER, J.E. Histamine synthesis and gastric
SNYDER, S.H. secretion after portacaval shunt.
Science 150 : 1034 (1965)

12. GILLESPIE, I.E. Gastric secretion of acid in response
GROSSMAN, M.I. to portal and systemic venous injection
of gastrin.
Gastroent. 43 : 189 (1962)

13. GREGORY, H. The antral hormone gastrin. Structure
HARDY, P.M. of gastrin.
JONES, D.S. Nature 204 : 931 (1964)
KENNER, G.W.
SHEPARD, R.C.

14. GREGORY, R.A. Gastric secretory responses after portal
venous ligations.
J. Physiol. 144 : 123 (1958)

15. GREGORY, R.A. The preparation and properties of
TRACY, H.J. gastrin
J. Physiol. 156 : 523 (1961)

16. GREGORY, R.A. The constitution and properties of two
TRACY, H.J. gastrins extracted from hog antral
mucosa.
Gut 5 : 103 (1964)

17. GREGORY, R.A.
TRACY, H.J. Some aspects of the chemistry of gastrin.
W. Creutzfeldt; Schattauer Verlag, Stuttgart 1970 (S. 73)
18. GRIFFEN, W.O.
SLESH, M.Z.
MOONEY, C.S. Gastric secretagogues following portacaval shunting.
Surg. 66 : 111 (1969)
19. GROSSMAN, M.I. Gastrin and its activities.
Nature 228 : 1147 (1970)
20. HUBENS, A. Contribution à l'étude de l'hypersecretion acide de l'estomac après transposition porta-cave chez le chien.
Les publications "Acta medica Belgica", Bruxelles, 43 rue des Champs-Élysées (1966)
21. IRVINE, W.T. The liver gastric secretion and histamine.
Gastroent. 42 : 337 (1962)
22. JAFFE, B.M.
NEWTON, W.T.
McGUIGAN, J.E. Inhibition of gastrin activity by incubation with antibodies to the C-terminal tetrapeptide of gastrin.
Surgery 65 : 633 (1969)
23. KOMAROW, S.A. Gastrin.
Amer. J. Physiol. 123 : 121 (1938)
24. KONTUREK, S.J.
GROSSMAN, M.I. Acid response to gastrin and related peptides.
Gastroent. 50 : 650 (1966)
25. LANDOR, J.H.
PORTERFIELD, J.F.
WOLFF, W.S. The parietal cell response to chronic gastric secretory stimulation.
Surg. Gyn. Obst. 122 : 61 (1966)

26. LASTER, L. Enzymatic degradation of C-terminal
 WALSH, J.H. tetrapeptide amide of gastrin by
 mammalian tissue extracts.
 Fed. Proc. 27 : 1328 (1968)
27. LICK, R.F. Zur sekretorischen Funktion des Magens
 WELSCH, K.H. nach Injektion von Histamin, Gastrin
 HART, W. und synthetischem Tetrapeptid in den
 BRÜCKNER, W. großen Kreislauf und in die Pfortader.
 BALSER, D. Zeitschr. f. Gastroenterol. 1 : 7 (1967)
 GÜRTNER, Th.
28. McGUIGAN, J.E. Immunochemical studies with synthetic
 human gastrin.
 Gastroent. 54 : 1005 (1968)
29. McGUIGAN, J.E. Immunochemical measurements of
 JAFJE, B.M. endogenous gastrin release.
 NEWTON, W.T. Gastroent. 59 : 499 (1970)
30. McGUIGAN, J.E. Experiences with the immunoassay and
 the fluorescence microscopical loca-
 lisation of gastrin.
 W. Creutzfeldt; Schattauer Verlag,
 Stuttgart 1970 (S. 109)
31. McGUIGAN, J.E. Correlative, immunochemical and light
 GREIDER, M.H. microscopic studies of the gastrin cell
 of the antral mucosa.
 Gastroent. 60 : 223 (1971)
32. MISIEWICZ, J.J. Gastrointestinal motility and gastric
 WALLER, S.L. secretion during intravenous infusions
 HOLDSTOCK, D.J. of gastrin II
 Gut 10 : 723 (1969)

33. MORLEY, J.S. Structure - function relationship in
 gastrin-like peptids.
 Proc. Roy. Soc. 170 : 97 (1968)
34. NEWMAN, P.H. Acid secretion following portacaval
 REEDER, D.D. shunting.
 DAVIDSON, W.D. Arch. Surg. 99 : 369 (1969)
 SCHNEIDER, E.
 MILLER, J.H.
 THOMPSON, J.C.
35. NEWTON, W.T. The fate of intravenously administered
 JAFFE, B.M. radiolabeled gastrin.
 Surgery 69 : 34 (1971)
36. ORLOFF, M.J. Gastric secretion and peptic ulcer
 CHANDLER, J.G. following portacaval shunt in man.
 ALDERMAN, S.J. Ann. Surg. 170 : 515 (1969)
 KEITER, J.E.
 ROSEN, H.
37. SEELIG, H.P. Gastrin. Inaktivierung und Abbau.
 Georg Thieme Verlag Stuttgart (1972)
38. TEMPERLEY, J.M. Inactivation of gastrin and penta-
 WYLLIE, J.H. gastrin in the portal circulation.
 STAGG, B.H. Gut 11 : 1061 (1970)
39. THOMPSON, J.C. Gastrin and gastric secretion.
 Am. Rev. Med. 20 : 291 (1969)
40. THOMPSON, J.C. Effect of hepatic transit of gastrin,
 REEDER, D.D. pentagastrin and histamine measured by
 DAVIDSON, W.D. gastric secretion and by assay of
 CHARTERS, A.C. hepatic vein blood.
 BRÜCKNER, W.L. Ann.Surg. 170 : 493 (1969)
 LEMMI, C.A.E.
 MILLER, J.H.

41. WELSCH, K.H.
BAUER, H.
WÜNSCH, E.
HOLLE, F.
Der Einfluß von gastrinwirksamen
Oligopeptiden und 15-Leucin-Human-
gastrin I auf die Magensekretion des
Hundes.
Zeitschr. f. Gastroenterol. 9 : 185 (1971)
42. WILKEN, B.J.
HUNT, D.
LOWE, C.F.
BILLUPS, W.A.
HARDY, J.D.
Gastrin inhibition of gastric secretion
before and after portacaval shunt.
Surg. Gyn. Obst. 129 : 22 (1969)
43. YALOW, R.S.
BERSON, S.A.
Size and charge distinctions between
endogenous human plasma gastrin in
peripheral blood and heptadecapeptide
gastrins.
Gastroent. 58 : 609 (1970)
44. YALOW, R.S.
BERSON, S.A.
Further studies on the nature of
immunoreactive gastrin in human
plasma.
Gastroent. 60 : 203 (1971)

Für die freundliche Überlassung des Themas,
die Anregungen und Ratschläge bei der Anfer-
tigung dieser Arbeit, möchte ich herzlich
Herrn Professor Dr.med. Fritz Holle danken.

Herrn Dr.med. K.H. Welsch danke ich für die
wertvolle Unterstützung bei den tierex-
perimentellen Versuchen und dem theore-
tischen Aufbau der Arbeit.

Für die chemischen Untersuchungen danke
ich Fräulein G. Reichel.

LEBENS LAUF

Am 17. Juli 1944 wurde ich, Hans-Jürgen Fühl, als das erste Kind des Arztes für Allgemeinmedizin Dr.med. Johann Fühl und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Schubert, in Regensburg geboren.

Hier besuchte ich von 1950 - 1954 die Volksschule und trat anschließend in das humanistische Arbertus-Magnus-Gymnasium in Regensburg über. Das Abitur legte ich 1965 an der Oberrealschule mit Gymnasium in Weilheim ab.

Im November 1965 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilian-Universität in München und legte an der gleichen Universität 1972 das medizinische Staatsexamen ab.

Als Medizinalassistent war ich bis Ende 1973 jeweils 4 Monate auf der internen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in Regensburg bei Herrn Chefarzt Prof. Dr.med. Doering, in der Privatfrauenklinik Dr. Roth in München bei Herrn Chefarzt Dr.med. Grenzmann und im Kreiskrankenhaus Moosburg bei Herrn Chefarzt Dr.med. Bunz tätig.

Im Dezember 1971 heiratete ich meine Frau Gabriele, geb. Holzer. Im März 1974 wurde unsere Tochter Felizitas geboren.

Ab August 1973 bin ich als Assistenzarzt auf der gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses St. Josef in Regensburg bei Frau Chefarzt Dr. Rauch angestellt, um die Qualifikation zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe zu erwerben.

